



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 41 24 664 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 41 24 664.0
㉑ Anmeldetag: 25. 7. 91
㉒ Offenlegungstag: 28. 1. 93

⑤① Int. Cl.⁵:
A 01 N 31/04
A 61 K 7/48
A 61 K 7/50
// (A 01 N 31/04,
31:02) C 11 D 3/48,
A 61 L 2/16

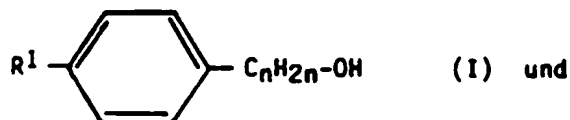
DE 41 24 664 A 1

⑦① Anmelder:
Henkel KGaA, 4000 Düsseldorf, DE

⑦② Erfinder:
Waldmann-Laue, Marianne, Dr., 4018 Langenfeld,
DE; Slominski, Irina, 4300 Essen, DE; Stoll, Gerhard,
Dr., 4052 Korschenbroich, DE; Meyer, Bernhard, Dr.,
4020 Mettmann, DE; Schneider, Werner, Dr., 4150
Krefeld, DE

⑤④ **Antimikrobiell wirksame Gemische**

⑤⑦ Antimikrobiell wirksame Gemische enthalten eine synergi-
stisch wirksame Kombination von
(A) mindestens einen antimikrobiell wirksamen, aromati-
schen Alkohol der Formel I



(B) mindestens einem antimikrobiell wirksamen Diol der
Formel II



Bevorzugt geeignete aromatische Alkohole sind Phenylethyl-
alkohol und Hydrozimtalkohol. Bevorzugte Dirole sind Alkan-
dirole und Glycerinmonoether, in welchen $x = 0$, R^2 eine
Alkyl- oder Alkoxyethylgruppe mit 8 bis 14 C-Atomen in
der Alkyl- oder Alkoxygruppe ist. Die Gemische eignen sich
vor allem als Konservierungsmittel für wäßrige Zubereitun-
gen mit einem Gehalt an mikrobiell abbaubaren Bestandtei-
len.

DE 41 24 664 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft antimikrobiell wirksame Gemische mit einem Gehalt an antimikrobiell wirksamen Diolen und aromatischen Alkoholen.

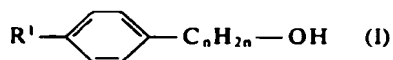
Die antimikrobiellen Eigenschaften bestimmter aromatischer Alkohole, z. B. des Benzylalkohols, sind schon seit längerer Zeit bekannt (vgl. M.A.L. Mackie et al., Pharm. Acta Helv. 61, Nr. 12 (1986)). Auch langkettige, lineare 1,2- und 1,3-Diole weisen gewisse keimhemmende Eigenschaften auf (vgl. Journal of Food Science Vol 42 (1977), No. 3, 699—706, DE-OS 22 04 943 und JP 76/91327, Chem. Abstr. 85, 117980r (1976)).

Die antimikrobiellen Eigenschaften dieser Stoffe sind jedoch nur schwach ausgeprägt, so daß eine sichere Konservierung mikrobiell verderblicher Zubereitungen nur mit untragbar hohen Konzentrationen dieser Stoffe möglich ist.

Auf dem Gebiet der Desinfektions- und Konservierungsmittel besteht aus Gründen der Umweltschonung, der physiologischen Verträglichkeit und der Wirtschaftlichkeit ein großes Bedürfnis nach antimikrobiellen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen, die schon bei geringer Anwendungskonzentration eine hinreichende antimikrobielle Wirkung zeigen. Dies gilt ganz besonders für die Konservierung von Körperreinigungs- und pflegemitteln. Hier sind synergistisch wirkende Kombinationen, bekannter und physiologisch gut verträglicher Wirkstoffe von besonders hohem Wert.

Es wurde gefunden, daß Gemische, die

(A) mindestens einen antimikrobiell wirksamen Alkohol der Formel I



in der R^1 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist und (B) mindestens ein antimikrobiell wirksames 1,2- oder 1,3-Diol der Formel II



enthalten,

in der $x=0$ oder 1 ist und wenn $x=0$ ist, R^2 eine Alkylgruppe mit 6 bis 22 C-Atomen oder eine Alkoxy-methyl- oder 2-Hydroxy-alkoxymethylgruppe mit jeweils 6 bis 22 C-Atomen in der Alkoxygruppe ist und wenn $x=1$ ist, die Gruppe R^2 Wasserstoff ist und R^3 eine der vorgenannten Bedeutungen von R^2 hat, wobei die Komponenten (A) und (B) im Gewichtsverhältnis (A):(B)=9:1 bis 1:9 vorliegen, überraschend hohe antimikrobielle Wirkungen aufweisen, die sich nicht durch eine additive Wirkung der sehr wenig wirksamen Einzelkomponenten erklären lassen.

Solche Gemische sind Gegenstand der Erfindung und können z. B. als Konzentrate in einem geeigneten Träger formuliert werden und zur Desinfektion fester Oberflächen, zur Herstellung desinfizierender Reinigungsmittel oder zur Konservierung wäßriger Zubereitungen mikrobiell abbaubarer Stoffe eingesetzt werden.

Bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Gemische zur Konservierung wäßriger Zubereitungen mikrobiell abbaubarer Stoffe.

Als Träger zur Konfektionierung der erfindungsgemäßen Gemische eignen sich z. B. niedere Alkohole wie Ethanol und Isopropanol oder Polyole wie 1,2-Propylenglycol, Glycerin oder flüssige Polyethylenglycole sowie deren Gemische oder deren Gemische mit Wasser.

Als antimikrobiell wirksame Alkohole der Formel I eignen sich z. B. Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenylpropanol, Phenylbutanol, Phenylpentanol und Phenylhexanol. Für kosmetische Produkte ergibt sich bei einigen der genannten Produkte der Vorteil, daß sie angenehm riechen und eine weitere Parfümierung entweder entbehrlich ist oder mit geringeren Mengen anderer Duftstoffe erzielt werden kann. Dies gilt vor allem für Alkohole der Formel I, in der $n=2$ oder 3 ist, das heißt für Phenylethanol und Phenylpropanol (Hydrozimmtalkohol), die daher für die Anwendung in Kosmetika bevorzugt sind.

Als antimikrobiell wirksame Diole der Formel II eignen sich insbesondere 1,2-Alkandiole mit 8 bis 24 C-Atome ($x=0$, $R^2=C_6-C_{22}$ -Alkyl), 1,3-Alkandiole mit 9 bis 25 C-Atomen ($x=1$, $R^2=C_6-C_{22}$ -Alkyl, $R^3=H$), Glycerinmonoalkylether ($x=1$, $R^2=C_6-C_{22}$ -Alkoxy-methyl, $R^3=H$), und Glycerinmono-(2-hydroxy)alkylether ($x=1$, $R^2=2$ -Hydroxy- C_6-C_{22} -alkoxy-methyl, $R^3=H$). Weitere geeignete Diole sind die 2-substituierten 1,3-Propan-diole ($x=1$, $R^2=H$, $R^3=C_6-C_{22}$ -Alkyl, C_6-C_{22} -2-Hydroxyalkyl, C_6-C_{22} -Alkoxy-methyl oder C_6-C_{22} -2-Hydroxyalkoxy-methyl). Bevorzugt geeignet sind dabei solche Diole, die sich als hautfreundliche, kosmetische Ölkomponenten eignen und daher bei der Anwendung in Kosmetika eine zusätzliche, äußerst erwünschte Funktion aufweisen. Die sind bevorzugt solche 1,2-Diole der Formel II, in der $x=0$ und R^2 eine Alkyl- oder Alkoxy-methylgruppe mit 8 bis 14 C-Atomen ist. Solche 1,2-Diole und ihre Herstellung sind z. B. von H. Rutzen in Fette, Seifen, Anstrichmittel 82 (1980), Nr. 1, S. 23 f. beschrieben und von R.R. Egan in Cosmetics and Perfumery 88, März 1973, 45—50 als sehr hautfreundliche Ölkomponenten bezeichnet worden.

Ein als Konservierungsmittel geeignetes Konzentrat läßt sich z. B. herstellen aus

10 bis 30 Gew.-% eines aromatischen Alkohols der Formel I

10 bis 30 Gew.-% eines Diols der Formel II

40 bis 80 Gew.-% eines oder mehrerer Polyole aus der Gruppe der 1,2-Propylenglycol, Glycerin und Polyethy-

DE 41 24 664 A1

lenglycol mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 bis 1000.

Besonders geeignet ist ein Konzentrat, bestehend aus

20 Gew.-% Phenylethylalkohol oder Hydrozimtalkohol
20 Gew.-% 1,2-Dodecandiol und
60 Gew.-% 1,2-Propylenglykol.

5

Die erfindungsgemäßen antimikrobiell wirksamen Gemische eignen sich sehr gut zur Herstellung antiseptisch wirksamer Hautreinigungsmittel. Bevorzugt geeignet sind sie jedoch zur Konservierung wäßriger Zubereitungen mikrobiell abbaubarer oder verderblicher Stoffe. Diese Zubereitungen können z. B. Haut- und Körperreinigungsmittel sein, bevorzugt jedoch handelt es sich dabei um kosmetische Emulsionen zur Reinigung und Pflege des Körpers mit einem Gehalt an mikrobiell abbaubaren Ölen, Fetten, Proteinen, Kohlenhydraten oder Derivaten davon. Diese Produkte enthalten zur Konservierung gegen durch Bakterien oder Pilze verursachten Verderb ein antimikrobiell wirksames, erfindungsgemäßes Gemisch in einer Menge, die einem Gehalt von 0,2 bis 5 Gew.-% der Summe der Komponenten (A + B) entspricht.

10

15

Ein Konzentrat, enthaltend z. B. 20 Gew.-% des aromatischen Alkohols der Formel I, 20 Gew.-% des Diols der Formel II und 60 Gew.-% eines niederen Polyols, z. B. 1,2-Propylenglykol wird in einer Menge von ca. 0,5 bis 12 Gew.-% der zu konservierenden Zubereitung zugesetzt, um eine ausreichende Konservierung zu erhalten.

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand näher erläutern.

20

Beispiele

Prüfung der Konservierungswirkung

25

I Prüfemulsion

Es wurden Prüfemulsionen nach folgender Rezeptur hergestellt:

Paraffinöl	17,0 Gew.-%	30
Isopropylpalmitat	2,0 Gew.-%	
mikrokristallines Wachs	2,7 Gew.-%	
Arlacel®186 (I)	2,5 Gew.-%	
Zinkum	3,0 Gew.-%	
Magnesiumsulfat	0,5 Gew.-%	35
Glycerin	3,0 Gew.-%	
1,2-Propylenglykol	2,0 Gew.-%	
Konservierungsmittel(kombination)	2,0 Gew.-%	
Wasser	65,3 Gew.-%	40

In die Emulsionen wurden die folgenden Produkte als Konservierungsmittel eingesetzt:

A1: Phenylethylalkohol
A2: Hydrozimtalkohol (3-Phenylpropanol-1)
B1: 1,2-Dodecandiol
B2: 1-(2-Hydroxydodecyloxy)-2,3-propandiol

45

Die Zusammensetzung des Konservierungsmittels in den Prüfemulsionen 1 bis 8 ist der Tabelle I zu entnehmen.

50

II Belastungstest

Die Konservierung wurde in einem qualitativen Belastungstest mit Bakterien- und Pilzgemisch geprüft. Die Belastung erfolgte mit $\geq 10^6$ Bakterien/g Produkt und $\geq 10^5$ Pilzen/g Produkt. Die Belastungssuspension wurde 1%ig zugegeben.

55

60

65

DE 41 24 664 A1

Testkeime:		
Bakterien:	Staphylococcus aureus	ATCC 6538
	Enterococcus faecium	ATCC 6057
	Escherichia coli	ATCC 11229
	Enterobacter aerogenes	DSM 30053
	Pseudomonas aeruginosa	ATCC 15442
Pilze:	Candida albicans	ATCC 10231
	Aspergillus niger	ATCC 6275
	Penicillium rubrum	CMI 113729
	Trichoderma viride	BAM T21

Die belasteten Proben wurden homogenisiert und bei Raumtemperatur gelagert. Nach 1, 3, 7, 14 und 21 Tagen wurden Proben entnommen, ausgeimpft und inkubiert (Pilze auf Würzeagar und -bouillon bei 30°C, Bakterien auf Standard I -nähragar und -bouillon bei 37°C). In der Tabelle I ist die Lagerzeit angegeben, nach welcher keine lebens- bzw. vermehrungsfähigen Keime in einer Probe von 0,1 g mehr nachweisbar waren.

Tabelle I

	Beispiel									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Konservierung										
A1 Gew.-%	2	—	—	—	1	1	—	—	1	1
A2 Gew.-%	—	2	—	—	—	—	1	1	—	—
B1 Gew.-%	—	—	2	—	1	—	1	—	1	1
B2 Gew.-%	—	—	—	2	—	1	—	1	—	—
Abtötungszeit (Tage)										
Pilze	> 21	22	21	21	14	7	7	14	7	7
Bakterien	> 21	> 21	> 21	> 21	3	3	3	1	1	21

Die Beispiele 1 bis 4 (Vergleichsbeispiele) zeigen, daß mit den Komponenten A und B alleine, auch bei gleicher Einsatzmenge nicht die hohe Wirkung der Kombination (A + B) der Beispiele 5 bis 8 erreicht wird. Folgende Emulsionen wurden zusätzlich in die Konservierungsprüfung einbezogen

Beispiel 8

O/W-Emulsion

Lameform®TG1 (2)	1,0 Gew.-%
Brij 30	1,0 Gew.-%
mikrokristallines Wachs	0,5 Gew.-%
1,3-Diisooctyl-cyclohexan	10,0 Gew.-%
Cetiol SN (3)	3,0 Gew.-%
Avocadoöl	3,0 Gew.-%
Magnesium-Aluminium-Silikat	3,6 Gew.-%
(Veegum®) Xanthan Gummi	1,8 Gew.-%
Citronensäure	0,13 Gew.-%
1,2-Dodecandiol	1,0 Gew.-%
Phenylethylalkohol	1,0 Gew.-%
Wasser	ad 100,0 Gew.-%

Dieses Produkt wies im Belastungstest Abtötungszeiten von 1 Tag für Bakterien und 7 Tage für Pilze auf.

DE 41 24 664 A1

Beispiel 10

Duschbad

Fettalkohol-C _{12/14} -polyglycoether (2 EO) -sulfat, Na-Salz, 28%ig in Wasser	50,0 Gew.-%	5
Dehyton K (30%ig in H ₂ O) (4)	8,0 Gew.-%	
Nutrilan H (5)	2,0 Gew.-%	
Cetiol HE (6)	2,0 Gew.-%	
Oleylalkohol-polyglycol(5EO)-ether	2,0 Gew.-%	10
Mergnat®550 (Quaternium 41)	1,0 Gew.-%	
1,2-Dodencandiol	1,0 Gew.-%	
Phenylethylalkohol	1,0 Gew.-%	
Citronensäure	0,11 Gew.-%	15
Wasser	ad 100,0 Gew.-%	

Dieses Produkt wies im Belastungstest Abtötungszeiten von 21 Tagen für Bakterien und 7 Tage für Pilze auf.

Beispiel 11

Konservierungsmittelkonzentrat

Phenylethylalkohol	20 Gew.-%	25
1,2-Dodencandiol	20 Gew.-%	
1,2-Propylenglycol	60 Gew.-%	
Hydrozimtalkohol	20 Gew.-%	
1,2-Dodecandiol	20 Gew.-%	
1,2-Propylenglycol	60 Gew.-%	30

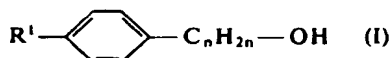
Es wurden die folgenden Handelsprodukte verwendet:

(1) Arlacel 186:	Gemisch aus Ölsäuremono/diglycerid (90%) und 1,2-Propylenglycol (10%)	35
(2) Lameform TGi:	Polyglyceryl (3)-diisostearat	
(3) Cetiol SN:	Cetyl-/stearyl-isononanoat	
(4) Dehyton K:	R CO—N—(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂ —CH ₂ COO ⁽⁻⁾ (RCO = Kokosacyl), 30%ig in Wasser	
(5) Nutrilan H:	Eiweißhydrolysat, Na-Salz (32% Feststoff in Wasser)	40
(6) Cetiol HE:	Glycerinpolyglycoether(7EO)-kokosfettsäureester	

Patentansprüche

1. Antimikrobiell wirksame Gemische, enthaltend

(A) mindestens einen antimikrobiell wirksamen Alkohol der Formel I



in der R¹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist und

(B) mindestens ein antimikrobiell wirksames 1,2- oder 1,3-Diol der Formel II



in der x=0 oder 1 ist und wenn x=0 ist, R² eine Alkylgruppe mit 6 bis 22 C-Atomen oder eine Alkoxyethyl- oder 2-Hydroxy-alkoxyethylgruppe mit jeweils 6 bis 22 C-Atomen in der Alkoxygruppe ist und wenn x=1 ist, die Gruppe R² Wasserstoff ist und R³ eine der vorgenannten Bedeutungen von R² hat, wobei die Komponenten (A) und (B) im Gewichtsverhältnis (A) : (B) = 9 : 1 bis 1 : 9 vorliegen.

2. Antimikrobiell wirksame Gemische nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponent B antimikrobiell wirksame 1,2-Diole der Formel II enthalten sind, in der x=0 und R² eine Alkyl- oder Alkoxyethylgruppe mit 8 bis 14 C-Atomen in der Alkyl- oder Alkoxygruppe ist.

3. Antimikrobiell wirksame Gemische nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente A ein aromatischer Alkohol der Formel I enthalten ist in der n=2 oder 3 ist.

4. Verwendung der antimikrobiell wirksamen Gemische gemäß Anspruch 1 bis 3 zur Konservierung

DE 41 24 664 A1

wäßriger Zubereitungen mikrobiell abbaubarer Stoffe.

5. Wäßrige Zubereitungen zur Reinigung und Pflege des Körpers mit einem Gehalt an mikrobiell abbaubaren Ölen, Fetten, Proteinen, Kohlenhydraten oder Derivaten davon, dadurch gekennzeichnet, daß zur Konservierung ein antimikrobiell wirksames Gemisch gemäß Anspruch 1 bis 3 in einer Menge enthalten ist, die einem Gehalt von 0,2 bis 5 Gew.-% der Summe der Komponenten (A) + (B) entspricht.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65